مجلة جامعة طرطوس للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (6) العدد (١) ٢٠٢٢
Tartous University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (6) No. (١) 2022

دور التشخيص السابق للحمل PGD في كشف التشوهات الوراثية وتحديد جنس الجنين

سومر ابراهيم حبيب*

(تاريخ الإيداع 16/12/ 2021 – تاريخ النشر20/2/ 2022)

□ ملخّص □

حصل تطور كبير في مجال الإخصاب والذي أدى إلى تجنب الاعتلالات الوراثية عند الأجنة والاعتلالات الصبغية عبر تقنية الـPGD, والذي قدم حلا للعديد من المشاكل، مما سمح بالحصول على مولود سليم ومعافى وبالجنس الذي يرغبه الزوجان، اذ تستخدم هذه التقنية لتجنب ولادة طفل مع اعتلال وراثي، والاستقصاءات التشخيصية الغازية، ومخاطر الإجهاض المتكرر، ونتيجة الاعتلالات الصبغية، ومخاطر مشاكل الخصوبة.

ومن الاستطبابات الحديثة لل PGD : الكشف عن الاستعداد أو الإصابة بالسرطان، والكشف عن أمراض تحدث بشكل متكرر مثل ألزهايمر، ويتم إجراء الـ PGD بعد ثلاثة أيام من الحقن المجهري، وذلك بأخذ خليتين من أصل ثمانية وتفحص بطريقة الـ PCR أو الـ FISH .

كلمات مفتاحية : الإخصاب، الاعتلالات الصبغية، الاستقصاءات الغازية، الحقن المجهري.

*ماجستير في قسم التوليد وأمراض النساء– كلية الطب البشري– جامعة تشرين

مجلة جامعة طرطوس للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (6) العدد (١) ٢٠٢٢
Tartous University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (6) No. (١) 2022

The role of per-pregnancy diagnosis PGD in defining the genetic abnormalities and defining the gender of the fetus

Somar Ibrahem Habib*

(Received 16/12/2021.Accepted 20/2/2022)

□ABSTRACT □

There has been a great development in the field of fertility, which led to the avoidance of genetic disorders in fetuses and chromosomal disorders through the Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) technique, which provided a solution to many problems, which allowed to obtain a healthy and healthy newborn in the sex desired by the couple. If you use this technique to avoid the following:

The birth of a child with a genetic disorder, Invasive diagnostic procedures, Risks of recurrent miscarriage due to chromosomal anomalies and Fertility problems risk.

Among the recent indications for PGD are: Detection of predisposition or cancer, detecting frequently occurring diseases such as Alzheimer's

PGD is performed three days after ICSI by taking two out of eight cells and examining them by polymerase chain reaction (PCR) or FISH.

Keywords: Fertilization, Chromosomal Disorders**,** Invasive Diagnostic Procedures, ICSI.

*Master degree in obstetrics gynecology- Faculty of medicine-Tishreen University

مقدمة :

كان العديد من الأزواج يقررون في الماضي عدم الإنجاب تجنباً لخطر انتقال المرض لأبنائهم، والكثير منهم أنجبوا أطفالاً مصابين بتشوهات وأمراض خلقية وراثية، وخاصة في حالات زواج الأقارب، وآخرون لجؤوا للكثير من الطرائق الطبية وغير الطبية رغبة منهم بإنجاب أطفال بحسب الجنس الذي يرغبون فيه دون نتيجة، والآن أصبح هناك الـ PGD الذي يقدم حلاً لهذه المشاكل، ويسمح لهؤلاء الأزواج بالحصول على مولود سليم ومعافى وبالجنس الذي يرغبون فيه (Niakan *et al.*, 2012).

تاريخياً:

- كان ادوارد وغراندر من أول من نجح بإجراء خزعة جنين عند الأرنب عام ١٩٦٨
- كان أول نجاح للـ PGD عند البشر عام ١٩٨٨ في المملكة المتحدة
- سجلت حتى عام ٢٠٠٦ أكثر من ١٥٠٠٠ من عمليات PGD
- PGD حالياً متاح لأغلب الطفرات الوراثية (Bianca *et al.*, 2019).

PGD:

- ❖ هو تقنية تستخدم لتحديد العيوب الوراثية في الأجنة الحاصلة بطريقة in vitro IVF(FERTILIZATION) قبل الحمل.
- ❖ تستعمل بشكل خاص عندما يكون أحد الأبوين أو كليهما لديه اعتلال صبغي معروف.
- ❖ بما أنه فقط الأجنة غير المصابة فقط هي التي تنقل إلى الرحم للتعشيش تعد PGD بديلاً عن الإجراءات التشخيصية بعد التلقيح مثل اعتيان الزغابات الكوريونية (chorionic villus sampling)CVS وبزل السائل الأمنيوسي، التي تتبع بقرار صعب بإنهاء الحمل إذا كانت النتائج غير مقبولة.
- ❖ PGD هو الخيار الوحيد المتوفر لتجنب المخاطر العالية في الحصول على طفل مصاب بمرض وراثي (Kakourou et al., 2013).

يستعملPGD لتجنب الآتي:

- ❖ ولادة طفل مع اعتلال وراثي.
- ❖ الإجراءات التشخيصية الغازية مثل خزعة الزغابات الأرومية وبزل السائل الأمنيوسي.
- ❖ مخاطر الإجهاض المتكرر نتيجة الاعتلالات الصبغية.
- ❖ مخاطر مشاكل الخصوبة المستقبلية.

إنهاء الحمل (Gardner and Wale. 2013; Bianca *et al.*, 2019)

أهداف البحث :

- تجنب إنهاء الحمل المصاب مع الأزواج الذين هم بخطر الأمراض الوراثية بواسطة تقنية الـ PGD .
- تحسين فرص حدوث الحمل مع النساء اللواتي فشل معهن الإخصاب المساعد لعدة مرات بواسطة تقنية الـ PGD .
- تحديد دور الـ PGD في تحديد جنس الجنين.

الدراسة النظرية :

يستخدم التشخيص الوراثي قبل التعشيش في الأزواج الذين لديهم خطر نقل اضطرابات وراثية معروفة إلى أطفالهم، يتم يهذه الطريقة زرع الاجنة السليمة والصحيحة فقط داخل رحم الأم، وبهذا يزول خطر الإصابة بهذه الاضطرابات الوراثية، وينقص خطر حدوث أمور مثل إجهاض مبكر أو متأخر- إنهاء حمل متأخر(تشخيص أي اضطراب وراثي قبل الولادة).

المرشحون الأساسيون لإجراء الـ PGD :

- ❖ أزواج مع قصة عائلية إيجابية للإصابة بأمراض وراثية مرتبطة بالصبغي الجنسي X.
- ❖ ٢٥% من الأزواج الذين لديهم قصة إيجابية لديهم خطر ولادة طفل مصاب (نصف الأجنة الذكور)
- ❖ أزواج لديهم تبادل في مواقع صبغية الذي يتظاهر بفشل تعشيش متكرر، خسارة محصول حمل متكرر، مشاكل عقلية ونفسية في النسل.
- ❖ الأزواج حملة الأمراض النفسية القاهرة، يكون خطر إصابة الأجنة ٥٠% .
- ❖ الأزواج حملة الأمراض الوراثية الجسمية المقهورة، يكون خطر إصابة الأجنة ٢٥% (Holland and Lebacqz. 2001).

الاضطرابات التي يمكن تشخيصها بالـ PGD:

يكشف PGD ثلاث مجموعات رئيسة من الاضطرابات الوراثية (Holland and Lebacqz. 2001)

المجموعة الأولى(أمراض مرتبطة بالصبغي x):

- ❖ هي مجموعة الأمراض التي تنتقل للطفل من الأم الحامل للاضطراب الوراثي، والتي تنتقل عبر صبغي x غير طبيعي، وتظهر في الأبناء كأمراض رغم أن الآباء أصحاء.
- ❖ ولأن هذه الأمراض تنتقل بالصبغي x فإن الآباء المصابين، لا يتأثروا أطفالهم الذكور، لكن ٥٠% من بناتهم عندهن خطر التحول لحاملات للمرض إذا كانت الأم طبيعية [3].

بعض الأمراض الوراثية المرتبطة بالصبغي الجنسي x:

الناعور، والتهاب الشبكية الصباغي، وتناذر ليشن يهان، ومرض شاركوت ماري، والحثل العضلي لدوشين، تناذر ألبورت، تناذر هونتر، نقص الغاما غلوبين الدموي، وOrnithin transcarbamylase ، وتناذر فم- وجه- أصابع نمط ١، وThree colour fish ، و(X(green ، و(Y(red . و Chromosome 18 to control for normal diploidy

(Eisenberg and Levanon. 2013).

المجموعة الثانية (الاضطرابات الوراثية المفردة الجسمية)

تشمل ثلاثة أقسام:

١. اضطرابات تنتقل بشكل جسمي قاهر
٢. اضطرابات تنتقل بشكل جسمي مقهور
٣. تكرر ثلاثية النكلوتيدات

يتم الكشف عن هذه الأمراض بتقنيات جزئية باستخدام PCR 2 polymerase chain reaction (Ekici *et al.*, 2007).

بعض الاضطرابات الوراثية المفردة:

أمراض وراثية جسمية مقهورة:

الداء الكيسي الليفي، ومرض تاي ساكس، وتالاسيميا –B، وفقر الدم المنجلي، وتحديد أنماط RH الدم، والحثل العضلي الشوكي، والتناذر الكظري الجنسي، وفرط التنسج الكظري الخلقي، وبلاكوفيللين ١، وMCAD ، و CDG1C، وانحلال الجلد الفقاعي، وداء غوشر، ونقص السكر بفرط الأنسولين، وفقر الدم لفانكوني، وتنميط HLA (Lawrence *et al.*, 2019).

أمراض جسمية قاهرة:

تناذر مارفان، وداء شاركوت ماري، وتناذر كروزون، وNf2 ، وتناذر ستيكلر، والتصلب الحدبي، وأمراض الحبل المركزي، وداء البوليبات، وورم الأرومة الشبكي، وتناذر لي فراومين، ونقص التكون العظمي نمط ١و٤.

تكرار ثلاثية النكليوتيدات:

X الهش، والوهن العضلي الوخيم، وداء هوننتغتون.

المجموعة الثالثة: (الاضطرابات الصبغية):

تشمل هذه المجموعة العديد من اضطرابات ترتيب الصبغات متضمنة(تبادل مواقع– انقلاب– حذف– تعدد) والتي يمكن استقصائها وكشفها بطريقة FISH.

بعض الاضطرابات الصبغية:

تناذر داون، وتثلث الصبغي، XXY (Handyside1992 *et al.*,).

PGD وتحديد جنس الجنين:

❖ يستطيع PGD أن يساعد في تحديد جنس المولود، بالتالي يلجأ العديد من الأزواج إليه لتحديد واختيار جنس مولودهم، ويختلف الإقبال على هذا الخيار حسب (البيئة– العرق–المجتمع–الطبع)، وأسباب أخرى مثل الرغبة في خلق توازن داخل الأسرة.

❖ استخدام PGD لتحديد جنس الجنين دون وجود أي أمراض أمر انتقالي، وبالتالي فإن العديد من الأجنة رغم سلامتها صبغياً ووراثيا، فإنها لن تزرع في رحم الأم، لأنها لا تحمل الجنس المطلوب من قبل الأهل.

❖ العامل الشخصي : العرق– الثقافة –المجتمع –وغيرها من الأمور المختلفة يجب أن يتم أخذها بعين الاعتبار عند اتخاذ القرار باستخدام PGD من أجل تحديد الجنس، ويتم تحديد الجنس للمولود عبر إجراء تحديد جنس المضغات بدراسة الصبغيات الجنسية:

XX أنثى ، XY ذكر (Kanavakis and Traeger. 2002).

الاستطبابات الحديثة لـ PGD:

١. الكشف عن الاستعداد أو الإصابة بالسرطان.
٢. الكشف عن أمراض تحدث بشكل متأخر مثل (داء الزهايمر)
٣. تنميط HLA وإجراء تصالب له، مما يفيد في عمليات زرع نقي العظم والخلية الجذعية عند المرضى المحتاجين.
٤. تحديد الأجنة المتأثرة وراثياً (Irma *et al.*, 2013).

طريقة عملية لـ PGD :

يكون لدى الجنين بعد ثلاثة أيام من الحقن المجهري 8 خلايا، يمكن أن تؤخذ اثنتان من هذه الخلايا وتفحص وراثياً بوساطة تقنيتي الـ FISH أو PCR.

PCR تقنية

هي تقنية تفيد في فحص ومشاهدة الحمض النووي DNA عبر مضاعفة سلاسله 2 مليار مرة، يسخن في البداية DNA حتى الدرجة 95 درجة مئوية، تتحطم عندها الروابط الهيدروجينية بين السلاسل وتبتعد عن بعضها.

كيميائيا: يتم صنع تتالي من DNA الذي يزرع في تتالي DNA الأصلي ثم يتم تبريد الخليط، فيعود التتالي الأولي، وبواسطة أنزيمات خاصة (بوليميراز) تصطنع بقية السلاسل، يسخن الخليط مرة أخرى حتى الدرجة 95 درجة مئوية وتتكرر العملية مرة أخرى، بعد n دورة يتكون 2*n من كمية DNA الأصلية، يتم بعد تطبيق PCR فحص طفرات خاصة في العائلة عبر DNA الخاص فيها (Wells and Sherlock, 1998; Balaban *et al.*, 2000).

تشخيص الـ FISH :

تستخدم تقنية ال FISH لعدة أغراض منها: تحليل الصبغيات، والأمراض المرتبطة بالصبغي الجنسي X، والاعتلالات الصبغية، شذوذات العدد الصبغي المرتبطة بالعمر (Northrop *et al.*, 2010).

يستخدم في تقنية الـ PGD عدة أنواع من الخزعات: خزعة الجسم القطبي، وخزعة الجنين في مرحلة الانقسام، خزعة Blastocyst (الكيسة الأرومية) يأخذ معظم الأطباء الخزعة في منطقة الانقسام(Handyside, 1998; Mastenbroek *et al.*, 2011).

خزعة الجسم القطبي:

تجرى فقط لاعتلال الصبغيات عند المرأة إذ تقدم البيضة البالغة خليتين صغيرتين تدعى الجسم القطبي واحد من هذه الخلايا يمكن أن يؤخذ، ويفحص ويقدم معلومات فقط عن الصبغيات الموجودة في البيضة، ولأن المعلومات حول الأم فقط يمكن الحصول عليها من خلال تحليل الجسم القطبي، لذا فان الاعتلالات الصبغية التي تحدث بعد الإلقاح لم تكتشف في هذه الحالة، لذلك تستخدم هذه الطريقة حالياً بشكل محدود (Ischer *et al.*, 2010).

خزعة الجنين في مرحلة الانقسام :

تعد الطريقة الأكثر شيوعاً هي طريقة خزع قسيمات أرومية Blastomere مفرد من جنين عمره (3) أيام بوساطة مناورة مجهرية الهدف منها هو الحصول على الخلية بأقل رض ممكن على الجنين المتبقي .

يحضن الجنين قبل الحصول على الخلية المفردة من جنين مؤلف من 8 خلايا في وسط خاص لمدة (20) دقيقة لتقليل الالتصاقات بين خلايا بلاستومر، ثم يتم فحص الخلية بتقنية الـ FISH أو الـ PCR (Scott *et al.*, 2013).

خزعة الكيسة الأرومية BLASTOCYST :

يبدأ تشكل Blastocyst في اليوم الخامس، والتي تتحدد بوجود كتلة الخلايا الداخلية وكتلة الخلايا الخارجية، ولكن من مساوئ هذه الطريقة هو أن الخلية التي تؤخذ من كتلة الخلايا الخارجية لا تمثل الجنين المتطور، بالإضافة إلى أن تشخيص شذوذات العدد الصبغي تحتاج 24 ساعة بعد خزعة الجنين، وهذا يعني أن الجنين سيبقى في المختبر ستة أيام بعد الإلقاح، لذا العديد من الكيسة الأرومية Blastocyst لن يبقى حياً هذه المدة (Ebner *et al.*, 2011).

يوجد العديد من الدراسات بالمقارنة مع الحقن المجهري دون إجراء الـ PGD أشارت إلى إن الأجنة التي يجري عليها خزعة الجسم القطبي أو خزعة المضغة تتطور وتنمو بشكل مشابه، وهذا يعني أن إجراء خزعة للمضغة من أجل إجراء PGD لا يؤذي المضغة (Gardner and Montag, 2017).

تبين عند المقارنة بين نسبة البيوض التي تم إخصابها بشكل طبيعي أن المضغات التي أجري عليها خزعة من أجل PGD كانت نسبة الإخصاب الطبيعي لها (78)%، بينما المضغات التي لم يجر عليها خزع من أجل PGD كانت نسبة الإخصاب الطبيعي لها (76)%(Ebner *et al.*, 2007)، هناك مشعر عال الأهمية وهو تحول البيضة الملقحة إلى كيسة أرومية تبين أن المضغات التي أجري عليها الـ PGD تتطور إلى كيسة أرومية بنسبة (40)%، بينما المضغات التي لم يجر عليها الـ PGD تتطور إلى كيسة أرومية بنسبة (47)%، إن المضغة يمكن أن تتأذى أثناء أخذ الخزعة، ولكن هذا يتم تحديده بسهولة برؤية المضغة تحت المجهر

هناك العديد من الدراسات التي دلت على أنه حتى النساء الشابات قد تتعرض أجنتهن لتشوهات واضطرابات وراثية، ففي دراسة أجريت على الاضطرابات الوراثية على الصبغيات 13 و 16 و 18 و 21 و 22، تبين أن (40)% من أجنة النساء اللواتي أعمارهن تحت سن (35) سنة يمتلكون اضطراب على الأقل في واحد من هذه الصبغيات، لكن هذه النسبة تختلف حسب المرأة ارتفاعاً أو انخفاضاً (Lopatarova *et al.*, 2007; Gardner and Harvey, 2015).

مساوئ ومحاذير الـ PGD:

بما أن المضغة قد تملك العديد من أنواع الاضطرابات الوراثية، إلا أن PGD يكشف مجموعة معينة من الاضطرابات كمثال إصابة الجنين بتناذر داون.

يتم في هذه الدراسة الصبغية دراسة الصبغيات التسعة الأكثر شيوعاً في التعرض للاضطرابات الوراثية، وبهذه الطريقة إن (١٠-١٥)% من الاضطرابات الصبغية لايمكن تشخيصها عبر الـ PGD (Mastenbroek *et al.*, 2011).

عندما تبدأ المضغة بالانقسام فإن كل من الخلايا الناتجة تملك نفس صبغيات الخلية الأصل، ولكن في بعض الحالات قد يحدث خطأ، وبالتالي قد تكون إحدى الخلايا الثمانية الموجودة في المضغة مختلفة عن الخلايا السبع المتبقية، وهذا ما يدعى الموزاييك (Forman *et al.*, 2013). وبالتالي فإن ظاهرة الموزاييك قد تؤثر على نتائج الـ PGD لأمه أثناء أخذ خزعة الخلية الأرومية، فإنه غالباً تؤخذ خلية واحدة، وتتم دراستها، وبالتالي من أجل تقليل نسبة

الخطأ بسبب ظاهرة الموزاييك فإن إجراء الـ PGD لتشخيص الاضطرابات الصبغية يجب أن تتم بدراسة خزعة الجسم القطبي وخزعة المضغة (Katz and Gardner, 2008).

لا تستفيد كل النساء، وخاصة منهن المتقدمات في العمر من تقنية الـ PGD لأنه قد تكون الأجنة المتشكلة دائماً غير طبيعية، وبالتالي لايجرى زرع أجنة لهن داخل الرحم، ولا تزداد نسبة الحمل لديهن (Miyata *et al.*, 2010).

محاسن الـ PGD:

إن تقنية الـ PGD تزيد من احتمال حصول الأم على مولود، وانتهاء الحمل بنجاح، تبين في دراسات عديدة أن PGD يزيد من نسبة الحمل، ويقلل من نسبة الإجهاضات للنساء اللواتي تجاوزت أعمارهن (37) سنة (Scott *et al.*, 2013).

التحديات التي تواجه PGD :

- يجب أن يخضع مرضى الـ IVF لإجراء PGD حتى لو كان الإخصاب الطبيعي موجود عندهم، وهذا ما قد يعرضهم لبعض مخاطر IVF.
- إزالة الجسم القطبي قد تمزق المضغة، أو تسبب ضرراً لها، وبالتالي فإن الإجراء يتطلب مهارة وخبرة، إن نسبة تأذي المضغة 0.1% أثناء أخذ الجسم القطبي، أو أحد الخلايا للدراسة الوراثية (Harper and Simpson, 2016).
- تحليل الخلية المأخوذة من المضغة قد يكون محدود النتيجة ولا يشخص المشكلة بسبب ظاهرة الموزاييك، وبالتالي فإن الطرائق الأخرى لكشف الاضطرابات قبل الولادة مثل (CVC) بزل السائل الأمنيوسي قد يتم اللجوء إليها.
- في كشف الاضطرابات الصبغية فإن عدد محدود من الصبغيات يدرس ويفحص في وقت واحد لنفس الخلية، وبالتالي فقد تمر بعض الاضطرابات الصبغية دون أن يتم تشخيصها.
- تملك بعض الأمراض الوراثية العديد من الطفرات مثل الداء الكيسي الليفي، مما يجعل دراستها بوساطة PGD صعباً، وهذا ما يفرض على الأزواج إجراء فحوص نوعية بتحديد الصبغي المحتمل حدوث الطفرة فيه (De Rycke *et al.*, 2015).
- ظاهرة التصحيح الذاتي: قد يحدث في بعض الأحيان بسبب ظاهرة الموزاييك تصحيح وراثي لأجنة كانت تعد غير طبيعية لتصبح طبيعية.
- لايوجد حتى الآن تقارير تشير إلى ارتفاع نسب التشوهات الولادية، وغيرها من الاضطرابات عند الأطفال الذين ولدوا بطريقة IVF مع PGD على كل حال فإن ظهور اضطرابات ومشاكل أخرى لاحقاً أمر ممكن (Fiorentino *et al.*, 2014).
- PGD إجراءً حديث ويجري الكثير من العمل والجهد من أجل تطويره لكي يصبح أكثر قبولاً وانتشاراً (Li et al., 2015).
- يمكن في المستقبل كشف الصلات الوراثية لبعض الأمراض الشائعة مثل السكري، وارتفاع التوتر الشرياني، والسرطان، وأمراض القلب والأوعية الدموية، وهذا يجعل من الـ PGD إجراء قيماً يمكن الاستفادة منه لضبط انتقال هذه الأمراض للأجيال (Yang *et al.*, 2015).

- إن المسح الوراثي قبل التعشيش للأمراض الشائعة على مستوى الجنين في حال انتشاره وتطبيقه على مجال واسع قد يساهم بإنقاص نسب حدوث الأمراض.

(Sakkas and Gardner. 2005; Stehlik *et al.*, 2005)

مواد البحث وطرائقه :

تمت دراسة عشرة مرضى في مركز الأشتر لطفل الأنبوب في الفترة الممتدة من شهر تشرين الأول عام ٢٠١٩م حتى شهر حزيران عام ٢٠٢٠ م، حيث تم اعتماد مؤشر عمر المريض، وتحديد نسبة الأجنة الطبيعية، والأجنة المصابة، مع الأخذ بعين الاعتبار وجود اعتلالات أخرى لدى الأجنة، كما هو موضح في الجدول (١):

الجدول (١). المرضى الذين تمت دراسة حالاتهم

العمر	الأجنة الطبيعية%	الأجنة المصابة%	الاعتلالات الأخرى
20–30	3	0	0
31–35	1	1	0
36–40	1	1	0
41–42	1	1	0
43–44	0	1	0

النتائج والمناقشة :

بينت الدراسة أن مخاطر شذوذات العدد الصبغي عند الوالدان ازدادت مع تقدم الأم بالعمر، إذ وجد أربع حالات مرضية من أصل عشرة مرضى أعمارهن فوق (٣٥) سنة، أي بنسبة (40)%، بينما تبين أن معدل شذوذات العدد الصبغي أكثر من (20)% عند النساء اللواتي أعمارهن تراوحت بين (35 –39) سنة، وتقريباً (40)% عند النساء اللواتي في عمر (٤٠)سنة أو أكبر.

كما بينت الدراسة أن معدل شذوذات العدد الصبغي عند الأولاد تراوح بين (0.6–1.4)% عند الأمهات اللواتي أعمارهن تراوحت بين (35–39) سنة، وحوالي (1.6–10)% عند النساء اللواتي أعمارهن أكبر من (٤٠) سنة، قد يعود السبب إلى حقيقة أن الأجنة مع شذوذ بالعدد الصبغي أقل فرصة للحياة، واستمرار الحمل بهم، وغالباً ما يتم الإجهاض بهذه الأجنة

.(Joyce, 2015)

التوصيات:

يستحسن إجراء الـ PGD في الحالات الآتية:

١. النساء المتقدمات بالعمر.
٢. الزوجان اللذين لديهم قصة متكررة لضياع الحمل.
٣. الزوجان مع فشل IVF متكرر.
٤. الزوج الذي لديه نقص خصوبة متكرر.

References

Bianca Carzis, Tasha Wainstein, Lawrence Gobetz,and Amanda Krause. (2019*). Review of 10 years of preimplantation genetic diagnosis in South Africa: implications for a low-to-middle-income country.* J Assist Reprod Genet. 36(9): 1909–1916.

Balaban. B; Urman. B; Sertac. A; Alatas. C; Aksoy. S; Mercan. R. (2000). *Blastocyst quality affects the success of blastocyst-stage embryo transfer*. Fertil Steril. 74: 282–297.

Ebner. T; Vanderzwalmen. P; Shebl. O; Mayer. R. B; Moser. M; Tews. G. (2011). *Morphological Aspects of Human Blastocysts and the Impact of Vitrification.* J Reproduktionsmed Endokrinol. 8 (1).

Eisenberg. E; Levanon. EY. (2013). *Human housekeeping genes, revisited. Trends in Genetics*. 1062:1-6.

ESHRE PGD *Consortium Steering Committee. ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) Consortium: data collection* II (May 2000). Hum Reprod 2000;15:2673-83.

Ebner T; Gruber I; Moser M. (2007). *Location of herniation predicts implantation behaviour of hatching blastocysts*. J Turkish German Gynecol Assoc. 8: 184–8.

Forman EJ, Treff NR, Stevens JM, Garnsey HM, Katz-Jaffe MG, Scott RT Jr, *et al.* (2013). *Embryos whose polar bodies contain reciprocal chromosome aneuploidy are almost always euploid. Hum Reprod*. 2013;28(2):502-8.

Gardner. DK; Montag M. (2017). *Human embryo development and assessment of viability. In: Gardner DK, Simon C, editors.* Handbook of In Vitro Fertilization. 4th ed. Boca Raton: CRC Press. pp. 181-204.

Gardner. DK; Wale. PL. (2013*). Analysis of metabolism to select viable human embryo to transfe*r. Fertility and Sterility. 99:1062-1072.

Gardner. DK; Harvey. AJ. (2015*). Blastocyst metabolism. Reproduction, Fertility, and Development.* 27:638-654.

Handyside AH. (1998). *Clinical evaluation of preimplantation genetic diagnosis. Prenat Diagn;*18: 1345-8. 22.

Handyside. A H; Lesko. J G; Tarín. J J; Winston. R M; Hughes. M R. (1992). Birth of *a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. 327*(13):905-9.

Holland, Suzanne; Lebacqz, Karen. (2001*). The human embryonic stem cell depate: science, ethics, and public policy. Ca*mbridge, The Quarterly Review of Biology. 77, (4).

Irma Virant-Klun,[1] Katja Knez,*[1] Tomaz Tomazevic,[1] and Thomas Skutella. (2013). Gene Expression Profiling of Human Oocytes Developed and Matured In Vivo or In Vitro.* PMJ.299: 22-4.

Ischer. J; Colls. P; Escudero. T; Munné. S. (2010*). Preimplantation genetic diagnosis* (PGD*) improves pregnancy outcome for translocation carriers with a history of recurrent losses*. Fertil Steril. 94(1):283-9.

Joyce C. Harper. (2017). *preimplantation genetic diagnosis. Cambridge university. First Pblished*. 14.

Kakourou. G; Jaroudi. S; Tulay. P, *et al*. (2013*). Investigation of gene expression profiles before and after embryonic genome activation and assessment offunctional pathways at the human metaphase II oocyte and blastocyst stage*. Fertility and Sterility.99(1):803-814.

Kanavakis. E; Traeger-Synodinos. J. (2002). *Preimplantation genetic diagnosis in clinical practice*. Med Genet. 39:6–11.

Katz-Jaffe MG and Gardner DK. (2008*). How proteomics can assist in shaping the future of human assisted conception*. Reprod Biomed Online. 17: 497–501.

Lawrence Merritt; MD. J ; and Irene J Chang, MD.(2019). Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. *Public health information (CDC) Initial Posting:* April 20, 2000; Last Update: June 27, 2019.

Mastenbroek. S; Twisk. M; van der Veen. F; Repping. S. (2011). *Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs*. Hum Reprod Update. 17(4):454-466.

Miyata. H; Matsubayashi. H; Fukutomi. N; Matsuba. J; Koizumi. A*; Tomiyama. T. (2010). Relevance of the site of assisted hatching in thawed human blastocysts*: a preliminary report. Fertil Steril . 94: 2444–7.

Niakan KK, Han J, Pedersen R, Simon C, Pera AR. (2012*). Human pre-implantation embryo development. Development*.139:829-841

Northrop LE, Treff NR, Levy B, Scott RT Jr. (2010 *microarray-based 24 chromosome aneuploidy screening demonstrates that cleavage-st).SNP age FISH poorly predicts aneuploidy in embryos that develop to morphologically normal blastocysts*. Mol Hum Reprod.16(8):590-600.

Sakkas D, Gardner D. (2005*). Noninvasive methods to assess embryo quality. Curr Opin Obstet Gynecol.* 17: 283–8.

Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, Hong KH, Scott KL, Taylor D, *et al*. (2013). *Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial*. Fertil Steril. 100(3):697-703.

Stehlik E, Stehlik J, Katayama KP, Kuwayama M, Jambor V, Brohammer R, Kato O. (2005,). *Vitrification demonstrates significant improvement versus slow freezing of human blastocysts.* Reprod Biomed Online. 11: 53–7.

Wells. D; Sherlock. JK. (1998*). Strategies for preimplantation genetic diagnosis of single gene disorders by DNA amplification*. Prenat Diagn. 18:1389-401.